

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS


IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

149

**COMBINATION OF PHENYLBENZOIC ACID COMPOUND AND
ACETAMINOPHENE FOR ANALGESIC AND ANTIINFLAMMATORY TREATMENT**

Patent number: JP55129225
Publication date: 1980-10-06
Inventor: RARUFU EFU HIRUSHIYUMAN; FUREDERTSUKU EE
KIYUURU JIYUN
Applicant: MERCK & CO INC
Classification:
- international: A61K31/165; A61K31/235
- european:
Application number: JP19800035804 19800322
Priority number(s): US19790022657 19790322

Also published as: EP0017102 (A1)

Abstract not available for JP55129225

Abstract of correspondent: **EP0017102**

A drug combination for more effective treatment of pain and inflammation comprising (a) a halogenated phenyl benzoic acid compound and (b) acetaminophen. The combination exhibits more rapid onset of action and more extended action, and provides more safety and fewer side effects than either ingredient alone.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55-129225

⑬ Int. Cl.³

A 61 K 31/235

31/165

識別記号

A B G

A B G

庁内整理番号

6408-4C

6408-4C

⑭ 公開 昭和55年(1980)10月6日

発明の数 3

審査請求 有

(全 11 頁)

⑮ 鎮痛消炎治療のためのフェニル安息香酸化合物とアセトアミノフェンとの組合わせ

⑯ 特 願 昭55-35804

⑰ 出 願 昭55(1980)3月22日

優先権主張 ⑱ 1979年3月22日 ⑲ 米国(US)

⑳ 22657

㉑ 発 明 者 ラルフ・エフ・ヒルシュマン
アメリカ合衆国19422ペンシル
ヴァニア・ブルー・ペル・パル
マー・プレイス740

㉒ 発 明 者 フレデリック・エー・キュール
・ジュニヤ

アメリカ合衆国07760ニュージ
ヤーシー・ロカスト・ウイグワ
ム・ロード47

㉓ 出 願 人 メルク・エンド・カムパニー・
インコーポレーテッド
アメリカ合衆国ニュージャージー
イ・ローウェイ・イースト・リ
ンカーン・アヴェニュー126

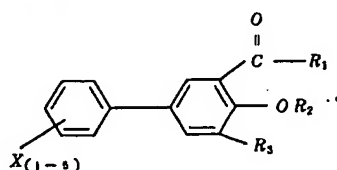
㉔ 代 理 人 弁理士 岡部正夫 外2名

明 細 書

1. 発明の名称 鎮痛消炎治療のためのフェニル安息香酸化合物とアセトアミノフェンとの組合わせ

2. 特許請求の範囲

1. (a) 一般式



(式中、

X(1-5) はハロゲンで、Xは1個またはそれ以上のフェニル炭素原子上にあり、

R₁ はヒドロキシ、フェノキシ、ジ低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノ低級アルコキシからなる群から選択されるものであり、

R₂ は水素と低級アルカノイルからなる群から選択されるものであり、

(1)

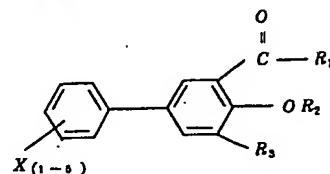
R₃ は水素とメチルとからなる群から選択されるものである) のフェニル安息香酸化合物またはその薬物学的に許容される非毒性塩の0.5乃至50.0重量%と、

(b) アセトアミノフェノン50.0乃至99.5重量%とからなる組合わせ。

2. フェニル安息香酸化合物が2-ヒドロキシ-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)安息香酸である特許請求の範囲第1項による組合わせ。

3. 鎮痛消炎の治療法において、治療を必要とする患者に1日につき体重1kg当たり1mg乃至140mgの薬量で、

(a) 一般式

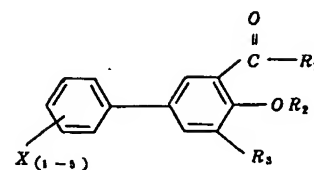


(式中、

(2)

に配合された活性成分として、有効量の

(a) 一般式



(式中、

$X(1-s)$ はハロゲンで、 X は 1 個またはそれ以上のフェニル炭素原子であり、

R_1 はヒドロキシ、フェノキシ、ジ低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノ低級アルコキシからなる群から選択されるものであり、

R_2 は水素と低級アルカノイルとからなる群から選択されるものであり、

R_3 は水素とメチルとからなる群から選択されるものである) のフェニル安息香酸化合物 0.5 乃至 50.0 重量%と、

(b) アセトアミノフェン 50.0 乃至

(4)

(痛みの起源は問わない) を感応せしめる働きをするものであると認められている。なお、プロスタグランジンには一次プロスタグランジン (PGE_2 と PGI_2) のみならず、その内部過酸化物中間体 (PGG_2 と PGH_2) をも包含する。實際上、アラキドン酸 (AA) とプロスタグランジン合成酵素 (シクロ-オキシゲナーゼ) との相互作用により生じるすべての酸素添加生成物が有力な痛み誘引剤と考えられねばならない。アスピリンおよび他の非ステロイド系消炎剤 (NSAID) はそれらがシクロオキシナーゼに作用してプロスタグランジンの合成を抑制する能力がある故に鎮痛消炎作用を示すものである。

さらにまた最近になつて、 PGG_2 から PGH_2 への転化の際に放出される分解遊離基酸化剤が炎症ならびに痛みの各種プロセスにおいて 1 つの原因的役割を果たすことが認められている。

本発明の薬剤組合せの中のフェニル安息

$X(1-s)$ はハロゲンで、 X は 1 個またはそれ以上のフェニル炭素原子上にあり、

R_1 はヒドロキシ、フェノキシ、ジ低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノ低級アルコキシからなる群から選択されるものであり、

R_2 は水素と低級アルカノイルからなる群から選択されるものであり、

R_3 は水素とメチルからなる群から選択されるものである) のフェニル安息香酸化合物またはその薬物学的に許容される非毒性塩の 0.5 乃至 50.0 重量%と、

(b) アセトアミノフェン 50.0 乃至

99.5 重量%とからなる組合せを経口投与することを特徴とする方法。

4. フェニル安息香酸化合物が 2-ヒドロキシ-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)安息香酸である特許請求の範囲第 3 項による治療法。

5. 薬物学的に許容される非毒性キャリアー

(3)

99.5 重量%とからなる組合せを含有してなる鎮痛消炎治療のための薬物学的組成物。

6. フェニル安息香酸化合物が 2-ヒドロキシ-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)安息香酸である特許請求の範囲第 5 項による組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は痛みと炎症とをより効果的に治療するための新規な薬剤組合せに関する。

特に本発明は、(a)フェニル安息香酸化合物と (b)アセトアミノフェンとの組合せに関する。

紅斑と浮腫を伴った痛みは急性炎症の三大徴候の 1 つである。さらに、痛み、炎症およびプロスタグランジン (prostaglandins) が相関関係を有していることが知られている。

最近ではプロスタグランジン (PGs) が局部炎症部位の周辺で放出されそしてこれが痛覚受容器に痛み誘引媒介体 (神経) の作用

(5)

(6)

香酸化合物は良好なプロスタグランジンシクロオキシゲナーゼ抑制剤であり、且つ同時にわずかながら上記分解酸化剤を中和する効力を有する。他方、アセトアミノフェンは顕著なシクロオキシゲナーゼ抑制作用は示さないが、酸化作用を有する上記遊離基の強力な拮抗剤である。

誠に驚くべきことながら、本発明の新規な薬剤組合わせは作用発現の即効性と長期の作用持続性との両面において向上された鎮痛消炎作用を有する。

なお、上記の痛みに係る理論のさらに詳細な説明については下記の文献を参照されたい。

1977年6月29日米国カルフォルニア州、サンフランシスコ市開催の第14回リウマチ学会(XIV Congress of Rheumatology)における Kuehl と Egan の報告

" Prostaglandins and Related Mediators in Pain "; Kuehl 等著「Biochemical Aspects of Prostaglandins and Throm

(7)

香酸化合物の数倍量で存在する必要がある。

アスピリン63%とアセトアミノフェン37%とからなる共融混合物が日本特許第18232号に記載されている。また、アスピリン10グレンとアセトアミノフェン10グレンとの単純混合物が米国特許第4049803号に記載されている。これらの公知組合わせは血中アスピリンの濃度レベルを高めることを発明の要旨とするものであつて、本発明の新規な薬剤組合わせを全く示唆していない。

本発明によれば、(a)フェニル安息香酸化合物0.5乃至50.0重量%と(b)アセトアミノフェン50.0乃至99.5重量%とからなる、痛みと炎症とのより有効な治療のための新規な薬剤組合わせが提供される。フェニル安息香酸を6.0乃至50.0重量%をしてアセトアミノフェンを50.0乃至94.0重量%を使用するのが好ましい。

本発明の新規な薬剤組合わせに使用される

(9)

bozansa」, Academic Press 社発行、第

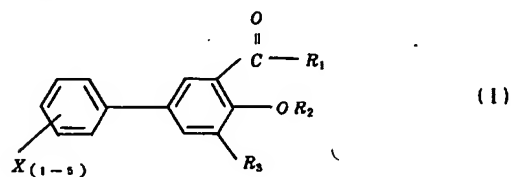
55～74頁(1977年)。

本発明で使用されるフェニル安息香酸化合物は公知の鎮痛消炎化合物である。たとえば、米国特許第3674870号および第3714226号に開示されている。また、アセトアミノフェンも公知の鎮痛剤である。しかしながら、この両者の組合わせは全く新規でありそして両者の組合わせによつて痛みと炎症の治療がより効果的になされうることには当業者によつて全く予期されていなかったことである。

鎮痛消炎剤として有効なフェニル安息香酸のアセトアミノフェンエステルも公知である。たとえば、米国特許第3892769に記載がある。しかしながら、これら公知エステルの基本分子のフェニル安息香酸とアセトアミノフェンとの両成分のモル比は1:1である。これに対し、本発明による物理的混合組合わせでは、アセトアミノフェンはフェニル安息

(8)

フェニル安息香酸化合物は一般式Iの化合物から選択される。



上記式において、

$X_{(1-s)}$ はハロゲンたとえばフッ素または塩素そして特に好ましくはフッ素で、 X は1個またはそれ以上のフェニル炭素原子上にある；

R_1 はヒドロキシ、フェノキシ、ジ低級アルキルアミノ(たとえばジメチルアミン)およびジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ(たとえばジエチルアミノエトキシ)からなる群から選択され；

R_2 は水素および低級アルカノイル(たとえばアセチル、プロピオニルおよびブチリル)からなる群から選択され、そして

(10)

R₁ は水素とメチルとからなる群から選択されるものである。

上記式 I の化合物の酸の薬物学的な非毒性塩たとえばアンモニウム塩、アルカリ金属塩（たとえばナトリウム塩またはカリウム塩）アルカリ土類金属塩（たとえばカルシウム塩、バリウム塩またはマグネシウム塩）、アミン塩、アルミニウム塩、鉄塩、コリン塩、グルコサミン塩、S-メチルメトニン塩；ピペラジン、ジ低級アルキルアミノ低級アルカノール、クロロキンおよびヒドロキシクロロキン等の塩；上記酸の無水物、混合無水物および2-アセトキシ安息香も本発明に使用されるフェニル安息香酸化合物に含まれる。

特に好ましいフェニル安息香酸化合物は、

R₁ がヒドロキシ、

R₂ が水素またはアセチル、

R₃ が水素であり、そして

X がフツ素を意味し、

X が1個のフツ素原子である場合にはフェ

(11)

4'-ジフルオロフェニル)安息香酸；

2-ヒドロキシ-5-(2'-クロロ-4'-フルオロフェニル)安息香酸；

N, N-ジメチル-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)サリチルアミド；

β-ジエチルアミノエチル-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)サリチレート；

フェニル-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)サリチレート；

アルミニウム-2-アセトキシ-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)-ベンゾエート塩；

アルミニウム-2-ヒドロキシ-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)-ベンゾエート塩；

コリン-2-アセトキシ-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)-ベンゾエート塩；

コリン-2-ヒドロキシ-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)-ベンゾエート塩；

ナトリウム-2-アセトキシ-5-(2',

(13)

ニル部分の任意の位置そして特に好ましくは4'-位置にXが存在し、Xが2個のフツ素原子である場合には特に好ましくは2'-と4'-位置にXが存在するものである。

代表的な好ましいフェニル安息香酸化合物としては下記のものゝ例示される。

2-ヒドロキシ-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)安息香酸；

2-アセトキシ-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)安息香酸；

2-ヒドロキシ-5-(2'-フルオロフェニル)安息香酸；

2-ヒドロキシ-5-(4'-フルオロフェニル)安息香酸；

2-ヒドロキシ-5-(3'-フルオロフェニル)安息香酸；

2-ヒドロキシ-5-ペンタフルオロフェニル安息香酸；

2-ヒドロキシ-3-メチル-5-(2',

(12)

4'-ジフルオロフェニル)-ベンゾエート塩；

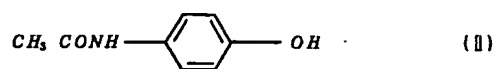
ナトリウム-2-ヒドロキシ-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)-ベンゾエート塩；

2-アセトキシ-5-(ペンタフルオロフェニル)-安息香酸；

β-ジエチルアミノエチル-2-ヒドロキシ-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)-ベンゾエート；

β-ジエチルアミノエチル-2-アセトキシ-5-(2', 4'-ジフルオロフェニル)-ベンゾエート。

本発明において使用されるアセトアミノフェンは下記式(II)で表わされる。



本発明の鎮痛消炎治療法によれば、治療を要する患者に、活性成分として式 I の化合物

(14)

特に上記した好ましい化合物 0.5 乃至 5 0.0 重量%と式Ⅱの化合物 5 0.0 乃至 9 9.5 重量%との混合物を薬物学的に許容される非毒性キャリアーに配合した組成物、好ましくは錠剤またはカプセルの形態の組成物を経口投与することにより治療が実施される。

非毒性の薬物学的に許容されるキャリアーはたとえば固体でも液体でもよい。固体キャリアーの代表例はラクトース、コーンでんぷん、ゼラチン、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白陶土、スクロース、寒天、ペクチン、カプオシル (cab-o-sil) およびアカシアである。液体キャリアーの代表例は落花生油、オリーブ油、ごま油および水である。これらのキャリアーまたは希釈剤は時間遅延材料たとえばモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルを単独であるいはワツクスと併わせて含有しうる。

治療学的に有用な組成物のいくつかの薬剤

(15)

に好ましい式Ⅰの１種の化合物を含むものを上記に例示した薬物学的に非毒性のキャリアーに配剤して体内に投与することを特徴とする。式ⅠとⅡの化合物の混合物は１日当たり体重 1 Kg につき 1 乃至 1 4 0 ㍉、好ましくは１日当たり体重 1 Kg につき 2 乃至 7 0 ㍉そして特に好ましくは１日当たり体重 1 Kg につき 4 乃至 1 0 ㍉の量で投与される。

最も迅速且つ効果的消炎作用は１日当たり約 4 乃至 1 0 ㍉/Kg の薬量で経口投与することにより得られる。しかしながら、好ましい投与量範囲を上記に示したが、特定の患者に対する投与量レベルは使用した特定の化合物の活性の大きさに依存して変化するのであることを理解されたい。また、薬剤の治療学的使用の技術分野における通常の知識を有する者にとって明らかなごとく、薬剤の作用を変える他の多くのファクターを考慮に入れる必要がある。かかるファクターは例えば、年齢、体重、性別、投与時間、投与経路、排泄量、

(17)

形態が使用しうる。たとえば、固体キャリアーが使用される場合には、本組成物は錠剤、カプセル、粉末、トローチまたは含糖錠剤の形態を取りうる。これらは標準的な薬剤学的技術により製造することができる。液体キャリアーが使用される場合には、軟性ゼラチンカプセル、シロツブまたは懸濁液の形態を取りうる。

本発明の組成物中に式ⅠおよびⅡの活性化化合物は痛みと炎症を治療する。すなわち、痛みと炎症とを軽減させるのに十分な量で存在する。有利には、本組成物は活性成分、すなわち、式ⅠとⅡの化合物を１日当たり体重 1 Kg につき約 1 乃至 1 4 0 ㍉（１日に患者 1 人につき 5 0 ㍉乃至 1 0 ㍉）、好ましくは１日当たり体重 1 Kg につき約 2 乃至 7 0 ㍉（１日に患者 1 人につき 1 0 0 ㍉乃至 5 ㍉）の量で含有する。

本発明の治療法は患者（人またはその他の動物）に、式ⅠとⅡの化合物特に上記した特

(16)

薬剤の組合わせ、反応感受性および特定の病気の重度等である。

本発明の新規な薬剤組合わせを用いて達成されるより有効な痛みの治療効果は本発明の組合わせの鎮痛作用を確定するためになされた生物学的薬効試験によつて判定された。健全な動物を用いる鎮痛試験は非ステロイド系消炎化合物の鎮痛作用を判定するのには感度が十分でないので、採用した鎮痛薬効試験では炎症鋭敏化試験法、特にアジュバント関節炎 (adjuvant arthritis) の方法を用いた。すなわち、その生物学的薬効試験に用いた動物であるラットに炎症と痛覚過敏の徴候に関して人のリウマチ性関節炎と似たアジュバント関節炎を生起させる。このアジュバント関節炎で冒されたラットの関節をおだやかに動かす、好ましくは関節をのばすよう動かすと、そのラットは鳴いて反応する。これが痛みの明確且つ再現性ある徴候となる。試験化合物がこの悲鳴反応を軽減させることができ

(18)

れば、それはその試験動物の鎮痛作用の正確な尺度となる。この際、試験化合物の消炎作用はその化合物の関節伸長鎮痛作用に関してきわめて微少な役割を果たすだけである。なぜならば、アジュバント関節炎による病変は消炎性作用に対して比較的耐性があるからである。したがって、非常に低薬量で試験化合物の鎮痛作用を確認することができるのである。

本発明の化合物組合わせの鎮痛作用を判定するために使用されたアジュバント関節炎生物学的薬効試験によれば、オスとメスの成長した若いスプレーグユードーレイ (Sprague-Dawley) 種ラットに軽鉱油 (フロインド氏アジュバント) に懸濁した乾燥 ミコバクテリア ブチリクム (Mycobacterium butyricum) が注射されて痛覚過敏とされる。菌は乳鉢ですりつぶされ、上記油に懸濁されそしてオートクレーブ内で殺菌される。各ラットにはこの菌が油 0.1 ml 中菌 0.5 ㏍の量で 21-ゲージの注射針で尻尾の第三末梢部位

(19)

効試験に供される。

上記により痛覚過敏とされた実験動物ラットは無作為に薬剤処置を受ける。この際、処置のうちの1つは常に薬剤なしのビヒクルによる処置をする (偽薬グループ)。これらの実験動物で試験をする時、どのラットがどちらの処置を受けたか観察者には分らないようにする。薬剤投与後1時おきに合計6時間の間、無痛覚の存否を判定しそして ED_{50} すなわち実験動物の半分に無痛覚状態を生じさせるのに必要な薬量を計算する。以上の手順のすべてを含む薬効試験法は“テールピンチ (尻尾はさみつけ)”法と呼ぶことができる。指ではさみつける代りに、尻尾に圧力を加える装置を用いそして薬剤投与前後に“悲鳴閾値 (squeak threshold)”を判定することもできる。

アジュバント注射を受けた実験動物は、そのまま静かに放置しておくとし重症の関節炎にかかる。この症状は約2週間以内に特に注

(21)

に皮下注射される。

このあと、これらの実験動物は2つの方法で薬剤の鎮痛作用試験のために使用することができる。アジュバント注射した翌日には、尻尾が物の触れることに敏感になつていことが分る。注射後約16時間経過した時に、実験者はラットに痛覚過敏状態が存在するかどうかを試験する。これは片方の手でラットをつかみ、もう一方の手の親指と人差し指で注射針が刺された点から約2.5 cm離れた位置で尻尾にかかる圧力を加えることにより行なわれる。このかるい圧迫は5秒間隔でくり返される。もしラットがこのようなかるい指の圧迫を5回加えても1回以上「チュー」と鳴声を発しなかつた場合には、痛覚欠如があるものとして「+」の評価が与えられる。2度またはそれ以上の鳴声を発した場合には「0」がつけられ、痛覚欠如がないものとする。実験者に引渡される前に、実験動物のラットは選別を受け、0の評価を得たラットのみが薬

(20)

きりと現われる。これらのラットはまた痛覚過敏となつておりそしてその後足を軽く動かすことで、“悲鳴”反応を上記の尻尾をつまむ場合と同様に容易に引き出すことができる。この方法は“フットベント (足曲げ)”法と呼ぶことができ、この実験方法により得られる薬剤効果反応は前記“テールピンチ”法により得られるものと実質的に一致する。

上記したアジュバント関節炎生物学的薬効試験は人体における鎮痛作用と相関関係を有する。なぜならば、臨床学的に活性であることが既知となつている化合物たとえばインドメタシン (indomethacin)、フェニルブタゾン (Phenyl butazone)、アイビュフエナツク (ibuprofen) およびアスピリン等もこの薬効試験法において明確で且つ薬量に依存する再現性のある結果を与えるからである。この生物学的薬効試験のさらに詳細については、Chem. Pharm. Bull., 23 (6) 第1184-1191頁 (1975年) 所載の

(22)

本アジュバント関節炎生物学的薬効試験か
ら得られたデータを以下の表にまとめて示す。

表 1

化合物	投薬量 (mg/kg)	投与を受けた ラットの数	下記投与後の時間における 無痛寛のラットの数											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
APAP *	100	8	0	1	1	0	0	0						
	200	8	2	4	4	4	2	1						
	400	8	6	7	6	5	2	1						
Diffunital **	4	8	0	2	1	0	0	0						
	8	8	0	1	3	1	0	0						
	16	8	0	4	6	3	2	1						
APAP +	200+4	8	4	5	4	4	1	0						
Diffunital	200+8	8	5	7	6	4	3	3						
	200+16	8	3	4	5	6	5	2						
APAP +	200+2	8	5	5	3	2	2	1						
Diffunital	200+4	8	6	5	6	4	4	1						
	200+8	8	5	7	6	6	5	4						
APAP	25	10	1	0	0	0	0	0						
	50	10	1	0	0	0	0	0						
	100	10	3	2	0	0	0	0						
Diffunital	2	10	2	2	2	0	0	0						
	4	10	0	1	0	0	1	0						
	8	10	4	4	5	3	2	1						
APAP +	25+2	10	1	2	1	1	0	0						
Diffunital	50+2	10	4	5	2	1	1	1						
	100+2	10	3	5	3	0	0	0						
APAP +	25+4	10	2	2	2	2	1	0						
Diffunital	50+4	10	1	1	0	0	0	0						
	100+4	10	3	6	6	2	2	0						
APAP +	25+8	10	4	5	3	3	2	0						
Diffunital	50+8	10	4	5	3	3	2	1						
	100+8	10	5	8	8	5	1	0						
APAP	100	8	1	1	0	0	0	0						
	200	8	3	4	4	4	1	0						
	400	8	4	7	6	4	3	1						
Diffunital	5	8	0	1	2	1	0	0						
	10	8	0	1	4	4	2	0						
	20	8	1	4	7	7	5	4						
APAP +	50+2.5	8	0	1	2	0	0	0						
Diffunital	100+5	8	1	3	3	3	1	0						
	200+10	8	5	7	7	6	5	3						

* APAP = アセトアミノフェン

** Diffunital (ジフルニサル) = 2-ヒドロキシ-5-(2', 4',
-ジフルオロフェニル)安息香酸

上記表のデータをより良く理解できるようにするため、試験データの結果部分を添付図面にグラフにして示してある。

第1図はアセトアミノフェン50mg/kg、ジフルニサル(diflunisal)2mg/kgならびに両者の混合物のそれぞれの場合における無痛覚データのグラフである。この場合における投薬量は比較的低いものである。

第2図は比較的中程度の投薬量すなわち、アセトアミノフェン200mg/kg、ジフルニサル8mg/kgならびに両者の混合物を用いた場合の無痛覚データのグラフである。

上記表のデータ、特にそのデータから得た第1図と第2図のグラフは本発明によるフェニル安息香酸化合物とアセトアミノフェンの組合わせが両者をそれぞれ単独に使用した場合に比較して明らかに向上された鎮痛効果をもたらすことを示している。この向上された鎮痛効果は作用のより迅速な発現ならびに作用持続期間の延長の両面に現われている。さ

らに、その効果の向上はフェニル安息香酸化合物とアセトアミノフェンの配合比率の実質的に全範囲に亘つて見られる。鎮痛作用の向上は、特に両混合成分の一方あるいは両方を単独別個に使用した場合に鎮痛作用が全く現われない時の薬量と同一の投薬量レベルでフェニル安息香酸とアセトアミノフェンとの組合わせを用いた場合に明らかに鎮痛作用が現わることから殊に明瞭に確認できる。本発明による新規な薬剤組合わせによつて得られる鎮痛作用向上のこの格別の効果は上記表Ⅰのデータと関連する下記表Ⅱにまとめたデータにより明らかに示される。

(25)

(26)

表 Ⅱ

投与を受けた ラットの数	投与後の時間 (時)	投薬量 (mg/kg)		無痛ラットのパーセント		
		APAPのみ	Diflunisalのみ	APAPのみ	Diflunisalのみ	組合わせ
10	4	25	2	0	0	10
10	1	25	4	10	0	20
10	4	50	2	0	0	10
10	2	50	2	0	20	50
8	5	100	5	0	0	12.5
8	3	100	5	0	25	37.5
8	4	100	5	0	10	30
10	3	100	4	0	0	60
10	4	100	4	0	0	20
10	3	100	8	0	50	80
10	4	100	8	0	30	50
8	6	200	10	0	0	30
8	6	200	8	12.5	0	30
8	1	200	4	25	0	50
8	1	200	8	25	0	82.5
8	5	200	8	25	0	37.5
8	1	200	10	37.5	0	82.5
8	1	200	16	25	0	37.5

(27)

上記表Ⅱのデータからも本発明の新規な薬剤組合せにより作用のより迅速な発現ならびに作用持続時間の延長が達成されることが理解される。

本発明の新規な薬剤組合せによつて達成される作用のより迅速な発現をさらに例証するため、下記の表Ⅲに上記したアジュバント関節炎鎮痛生物学的薬効試験において試験薬剤投与後30分、1時間および2時間の時点における実験観察から得られたデータを示す。

(28)

表 Ⅲ

化合物	投薬量 (mg/Kg)	投与を受けたラットの数	無痛ラットの数 投与後の時間			プラスの総数
			1/2	1	2	
<i>Diffunisal</i>	4	10	-	0	1	1
<i>APAP</i>	100	10	-	2	2	5
<i>APAP</i> +	25 + 4	10	-	2	2	4
<i>Diffunisal</i>	50 + 4	10	-	1	1	2
	100 + 4	10	-	3	6	9
<i>Diffunisal</i>	5	8	0	0	1	1
	10	8	0	0	1	1
<i>APAP</i>	200	8	2	2	3	7
<i>APAP</i> +	100 + 5	8	0	1	3	4
<i>Diffunisal</i>	200 + 10	8	3	5	7	15

(29)

本発明の新規な薬剤組合わせの別の面での向上効果はその安全性に見られる。すなわち、両成分を単独別個に使用した時の安全性に比較して、本発明の新規な薬剤組合わせにより全く予期されなかつた向上された安全性が得られる。単独使用の場合と組合わせ使用の場合との相対的安全性の測定はメスのマウスにおける急性経口毒性を調べることによつて実施された。実験には無作為に選択された体重18乃至24g且つ6乃至7週命のメスのアルビノマウス(Carworth CF-1)が使用された。各投薬量に対する LD_{50} が既に確定されている急性経口投与-反応曲線から推計された。下記の投与処方を用いた。

グループ	ジフルニサル	アセトアミノフェン
I	100% LD_{50}	0
II	75% LD_{50}	25% LD_{50}
III	50% LD_{50}	50% LD_{50}
IV	25% LD_{50}	75% LD_{50}
V	0	100% LD_{50}

(30)

両薬剤は1%水性メチルセルロース(100 cps)中の懸濁物として、ジフルニサルの濃度を2%、そしてアセトアミノフェンの濃度を5%にして調製された。この製剤を注射器に取りつけた金属カテーテルを用いて胃内挿入法により投与した。1グループ20匹のマウスの各グループに対して無作為に各種薬量を投与した。薬剤処置の1乃至2時間前および処置後の3時間は食餌を禁じた。水はいつでも飲めるようにした。2つの薬剤が投与される場合には、常にジフルニサルを先に投与した。処置のその日から生き残るマウスの観察を開始しそして14日間の全試験期間中毎日その観察を続けた。体重測定は試験開始前と試験開始後7日目と14日目に行なつた。この急性経口毒性試験の結果を以下の表Nに示す。

(31)

表 N

グループ	ジフルニサル		アセトアミノフェン		マウス死亡数	供試マウスの数
	% LD_{50}	mg/Kg	% LD_{50}	mg/Kg		
I	100	400	0	0	14	20
II	75	300	25	375	16	20
III	50	200	50	750	5	20
IV	25	100	75	1125	9	20
V	0	0	100	1500	16	20

(32)

4. 図面の簡単な説明

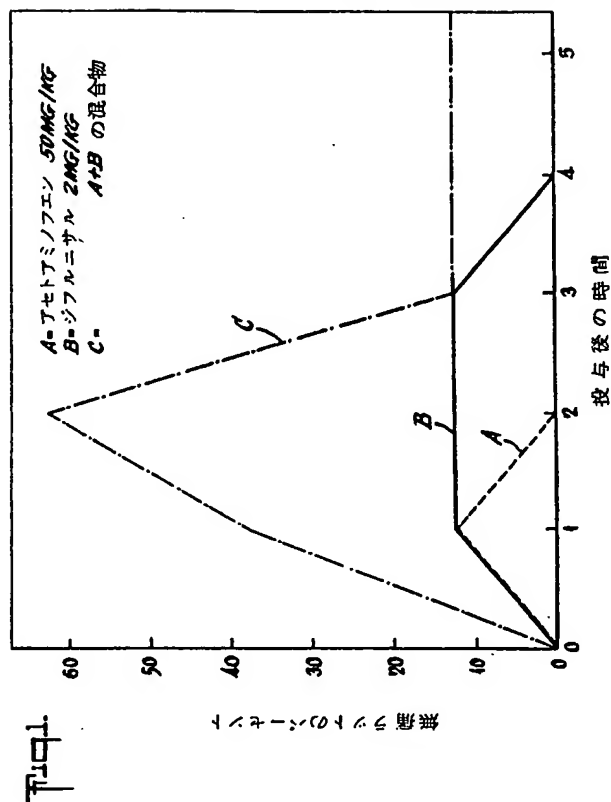
第1図は低投薬量における本発明の組合わせの向上した薬効を単独使用の場合と比較して示すグラフである。

第2図は中レベル投薬量における薬効を示す第1図と同様のグラフである。

出願人：メルク エンド カムパニー
インコーポレーテッド

代理人：岡 部 正 夫
安 井 幸 一
栗 林 真 一

特開昭55-129225(11)



(33)

